



Журнал «Артериальная гипертензия» 3 (53) 2017

Ризик і предиктори розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на системну склеродермію

Автори: Курята О.В.(1), Лисунець Т.К.(2), Семенов В.В.(1)

(1) — ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

(2) — КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. Мечникова», м. Дніпро, Україна

Рубрики: Кардіологія

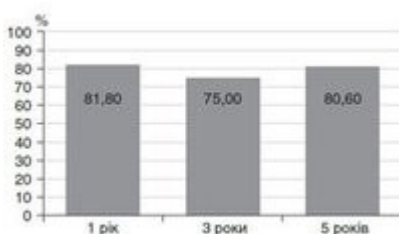
Разделы: Клинические исследования

Резюме

Актуальность. Пациенты с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС), к которым можно отнести системную склеродермию (ССД), имеют повышенный риск кардиоваскулярных (КВ) осложнений по сравнению с общей популяцией. Артериальная гипертензия (АГ) является мощным модифицируемым фактором, влияющим на КВ-риски у пациентов с ВЗС. Цель. Исследовать риск и предикторы развития АГ у пациентов с ССД. Материалы и методы. Проведено 5-летнее проспективное наблюдение за 73 пациентами, находящимися в региональном регистре. Исследование риска развития АГ проводилось с помощью процедуры Каплана — Мейера. Вычисления влияния предикторов на риск развития АГ осуществлялись с помощью регрессии Кокса. Результаты. Пятилетний риск развития АГ при ССД составил 20,3 %. Риск развития АГ через 1, 3 и 5 лет составляет 18,2, 25,0 и 19,4 % соответственно. Получены показатели влияния начальных клинико-лабораторных показателей на риск развития АГ (отношение рисков): возраст > 45 лет — 2,04, диффузная склеродермия — 0,65, синдром Рейно — 1,17, отек кистей — 1,74, артрит — 0,99, пневмофиброз — 1,84, анемия — 0,78, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) > 25 мм/ч — 1,68, С-реактивный протеин (СРП) > 5 мг/л — 1,52, ревматоидный фактор (РФ) > 14 МЕ/мл — 1,48, протеинурия — 1,09. Выводы. Пятилетний риск развития АГ при ССД составляет 20,3 %. Наибольшее влияние на риск развития АГ при ССД показали возраст > 45 лет, наличие отека кистей, пневмофиброза, СОЭ > 25 мм/ч, СРП > 5 мг/л, РФ > 14 МЕ/мл. АГ при ССД имеет гетерогенный характер. У пациентов, имевших АГ в дебюте ССД, в пятилетней перспективе можно ожидать увеличения встречаемости протеинурии и снижение скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова

системная склеродермия; артериальная гипертензия; протеинурия



Актуальність

Системна склеродермія (ССД) — системне захворювання сполучної тканини невідомої етіології із широким спектром клінічних проявів. Пацієнти із запальними захворюваннями суглобів, до яких можна віднести ССД, мають підвищений ризик кардіоваскулярних (КВ) ускладнень порівняно із загальною популяцією [1]. Серед причин смерті, не пов'язаних із ССД, КВ-ускладнення (зокрема, серцева недостатність) посідають друге місце [2, 3].

Оцінка КВ-ризиків проводиться з використанням таких шкал, як Фремінгемська або SCORE. Проте в низці досліджень була продемонстрована неточність прогнозу цих шкал для пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) [4, 5]. Можливо, рівень запалення та застосування протизапальних

засобів впливають на показники, за допомогою яких оцінюють КВ-ризик у загальній популяції [1]. Робоча група EULAR у 2016 р. розробила рекомендації з ведення КВ-ризиків для пацієнтів із РА [1], але для пацієнтів із ССД такі дослідження ще не проводились.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є потужним фактором, що впливає на КВ-ризик, який піддається модифікації [6–8] та відносно просто діагностується. Як і у випадку з РА, при ССД спостерігається підвищений рівень запальної активності. Зважаючи на це, використовуються препарати, що впливають на серцево-судинну систему (нестероїдні протизапальні, цитостатичні препарати та глюкокортикостероїди). Це ускладнює застосування загальноприйнятих алгоритмів ведення АГ у даній групі пацієнтів. Виявлення факторів, що передують появі АГ у пацієнтів, дозволить прояснити механізми її розвитку та впливати на КВ-ризик (вживати профілактичних заходів щодо її розвитку). Виявлення клінічних проявів ССД, пов'язаних з АГ на початку захворювання, дозволить обґрунтувати доцільність додаткових діагностичних процедур.

АГ як прояв ССД залишається маловивченим синдромом. АГ зустрічається у 20 % пацієнтів із ССД на початку захворювання та рідко зустрічається при дифузній клінічній формі [9, 10]. Проте для визначення прогнозу розвитку АГ і впровадження ефективних профілактичних заходів цих даних недостатньо.

Мета роботи: дослідити ризик і предиктори розвитку АГ у хворих на ССД.

Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження у 163 хворих на ССД (7 чоловіків і 156 жінок) віком 17–71 рік, які перебувають у локальному реєстрі. Середній вік ($M \pm m$) пацієнтів становив $45,00 \pm 0,84$ року (дані, зареєстровані на початку спостереження). Максимальний термін спостереження — 21 рік. Усі пацієнти в нашому дослідженні відповідали критеріям ACR (1980; 2013) ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma [11, 12] та отримували медичну допомогу відповідно до Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із системною склеродермією [13]. В одного пацієнта розвинувся хронічний лімфолейкоз.

Критерії включення:

- вік пацієнтів від 18 до 75 років;
- верифікований діагноз ССД;
- інформована згода пацієнта на збір та обробку даних.

Критерії виключення:

- гостре ураження нирок;
- протеїнурія > 3 г/добу;
- гострий коронарний синдром;
- хронічна серцева недостатність IV функціонального класу (NYHA);
- АГ III ступеня, що не контролювалася медикаментозно;
- некомпенсований цукровий діабет;
- індекс маси тіла $< 18,5$ кг/м²;
- термінальна стадія хронічної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв).

Із реєстру були відібрані 73 пацієнти (3 чоловіки та 70 жінок) віком від 20 до 71 року, із середнім віком на початку спостереження $45,0 \pm 1,0$ року, які найбільш регулярно проходили обстеження та відповідали критеріям включення й виключення з дослідження. Пацієнти були розподілені на три групи: група 1 — пацієнти, які мали АГ на момент діагностики ССД; група 2 — пацієнти, в кого АГ не визначалась на момент діагностики ССД. Пацієнти з групи 2, в яких протягом 5 років спостереження розвинулась АГ (схильні до АГ), були зараховані до групи 2А, а в яких не розвинулась (не схильні до АГ) — до групи 2В.

Не всі пацієнти в нашому дослідженні з'явилися на повторний огляд через 5 років. Зв'язок із 12 пацієнтами був втрачений через 1 рік, із 19 пацієнтами — через 3 роки (рис. 1). Ці дані були враховані при проведенні аналізу Каплана — Мейєра. При обчисленні відношення ризиків (ВР) у регресійній моделі Кокса ці дані враховувалися автоматично.

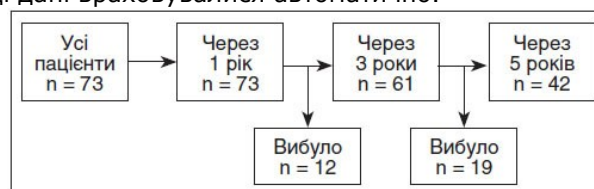


Рисунок 1. Дизайн дослідження

Наявність АГ було верифіковано за допомогою класифікації, що прийнята в Україні й рекомендована для застосування у практиці [14]. Щільний набряк кистей діагностувався на підставі критеріїв ACR (1980; 2013) ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma [11, 12]. Артрит визначався як наявність припухання, почервоніння та болючості у суглобах (одному або кількох). Наявність пневмофіброзу визначали за допомогою рентгенографії або комп'ютерної томографії органів грудної порожнини. Синдром Рейно визначався клінічно (розвиток блідості шкірних покривів із подальшим ціанозом і гіперемією під впливом холоду або емоційного стресу) та за допомогою капіляроскопії нігтьового ложа

Критерії діагностики анемії: рівень гемоглобіну у чоловіків — 129 г/л і нижче; рівень гемоглобіну у

жінок — 119 г/л іа нижче. Для клінічної оцінки функції нирок визначали рівень креатиніну в сироватці крові за допомогою колориметричних методів із подальшим обчисленням ШКФ і наявність протеїнурії турбідиметричним методом. Протеїнурія діагностувалася при екскреції білка з сечею понад 0,3 г/добу та менше 3 г/добу [15]. Для виключення сечокам'яної хвороби проводилося ультразвукове дослідження нирок. ШКФ обчислювали за формулою GFR (Glomerular Filtration Rate)-ERI [16]. Для вивчення впливу віку на початку дослідження на ризик розвитку АГ ми вибрали вік 45 років як точку розподілу пацієнтів на групи. Визначення показників С-реактивного протеїну (СРП) та ревматоїдного фактора проводили за стандартною методикою.

Дані обробляли за допомогою комп'ютерної техніки, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Excel та SPSS. Порівняння середніх здійснювали за критерієм Стюдента та однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA. Ризик розвитку обчислювався згідно з процедурою Каплана — Мейєра. ВР розраховували за допомогою регресії Кокса. Критичний рівень p при перевірці статистичних гіпотез вважали рівним 0,05.

Результати

Клінічні характеристики пацієнтів із ССД на початку дослідження

У нашому дослідженні середній вік пацієнтів на початку захворювання становив $45,0 \pm 1,0$ року.

Найбільш поширеними симптомами на початку захворювання були синдром Рейно та артрит (табл. 1).

Таблиця 1. Загальна клінічна характеристика пацієнтів із ССД на початку дослідження

Характеристика		n (%)
Вік	< 45 років	36 (49)
	> 45 років	40 (51)
Форма	Дифузна	52 (71)
	Лімітована	21 (29)
Синдром Рейно		62/67 (93)
Набряк кистей		43 (59)
Артрит		63 (86)
Пневмофіброз		17 (23)
Артеріальна гіпертензія		14 (19)
Анемія		11/71 (15)
Лейкоцитоз $> 9 \cdot 10^9$		8/71 (11)
ШОЕ > 25 мм/год		12/68 (18)
СРП > 5 мг/л		32/67 (48)
РФ > 14 МО/мл		6/53 (11)
Протеїнурія		19/67 (28)

Примітка (тут і в табл. 2): ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів; СРП — С-реактивний протеїн; РФ — ревматоїдний фактор.

Аналіз ризику та предикторів розвитку АГ у хворих на ССД протягом 5 років

Ризик розвитку АГ для всієї вибірки пацієнтів нашого дослідження становив 20 %. Результати аналізу Каплана — Мейєра подані на рис. 2 і 3.

Ризик розвитку АГ через 1, 3 та 5 років спостереження становив 18,2, 25,0 та 19,4 % відповідно. Зі збільшенням терміну захворювання ризик розвитку АГ змінювався несуттєво. Можна говорити про відсутність критичного терміну розвитку АГ у хворих на ССД.

Ми провели дослідження впливу початкових клініко-лабораторних показників на ризик розвитку АГ у пацієнтів із ССД протягом 5 років за допомогою уніваріативної регресійної моделі Кокса.

Результати аналізу наведені у табл. 2.

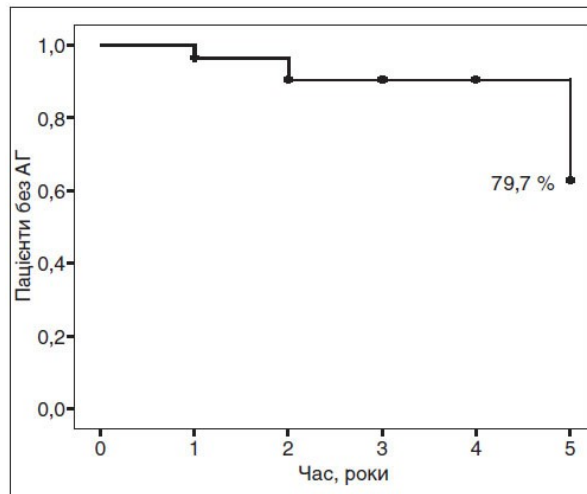


Рисунок 2. Крива Каплана — Мейєра для діагностики розвитку АГ у хворих на ССД протягом 5 років

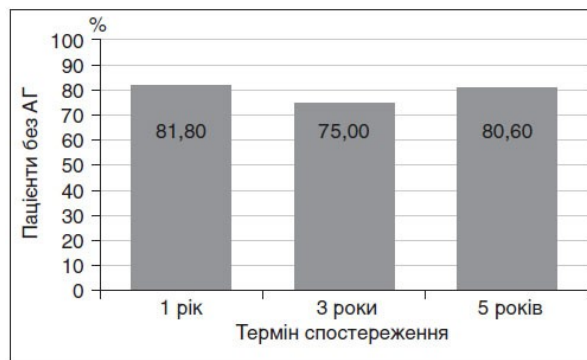


Рисунок 3. Поширеність АГ у пацієнтів із ССД залежно від терміну спостереження

Таблиця 2. Результати обчислення ризику розвитку АГ протягом 5 років залежно від клініко-лабораторних показників за допомогою регресії Кокса

Предиктор	Відношення ризиків	Довірчий інтервал	p
Вік > 45 років	2,04	0,79–5,26	0,14
Дифузна склеродермія	0,65	0,27–1,56	0,33
Синдром Рейно	1,17	0,27–5,07	0,83
Набряк кистей	1,74	0,67–4,34	0,23
Артрит	0,99	0,29–3,39	0,99
Пневмофіброз	1,84	0,76–4,46	0,17
Анемія	0,78	0,32–1,94	0,60
ШОЕ > 25 мм/год	1,68	0,61–4,63	0,31
СРП > 5 мг/л	1,52	0,61–3,79	0,37
РФ > 14 МО/мл	1,48	0,33–6,71	0,61
Протеїнурія	1,09	0,42–2,85	0,85

У пацієнтів, які мали вік > 45 років, набряк кистей, пневмофіброз, відзначався вищий ризик розвитку АГ протягом 5 років. З усіх обраних для дослідження предикторів вік > 45 років показав найсильніший і найбільш достовірний вплив. Виявлено, що на ризик розвитку АГ впливали підвищені показники активності запального процесу (ШОЕ, СРП, РФ), але не артрит. Майже нейтральний вплив на ризик розвитку АГ мала наявність дифузної форми ССД, синдрому Рейно, артриту та анемії на початку захворювання.

Додатково провели порівняння клінічних характеристик пацієнтів із ССД залежно від наявності АГ на початку захворювання. Результати подані у табл. 3.

Таблиця 3. Клініко-лабораторна характеристика хворих на ССД по групах на початку дослідження та через 5 років

Показник		Група 1		Група 2А		Група 2В	
Середній вік (М ± m), роки		50,8 ± 1,9		46,7 ± 1,1		40,9 ± 1,3	
Всього		n (%)					
		14 (19)		12 (16)		47 (65)	
Час спостереження		На початку	Через 5 років	На початку	Через 5 років	На початку	Через 5 років
Форма	СС	9 (64)	10 (71)	8 (67)	11 (92)	35 (74)	38 (81)
	ССл	5 (36)	4 (29)	4 (33)	1 (8)	12 (26)	6 (13)
	СС.РА	–	–	–	–	–	2 (4)
	СС.ДМ	–	–	–	–	–	1 (2)
Синдром Рейно		14 (100)	9/9 (100)	9/11 (82)	8/8 (100)	39/42 (93)	41/42 (98)
Набряк кистей		10 (71)	12 (86)	8 (67)	11 (92)	25 (53)	41 (87)
Артрит		13 (93)	14 (100)	10 (83)	11 (92)	40 (85)	46 (98)
Пневмофіброз		6 (43)	6 (43)	4 (33)	6 (50)	7 (15)	16 (34)
Анемія		2 (14)	–	3 (25)	–	6/45 (13)	–
ШОЕ > 25 мм/год		2/12 (17)	–	3 (25)	–	7/44 (16)	–
СРП > 5 мг/л		7/12 (58)	–	6/11 (55)	–	19/44 (43)	–
РФ > 14 МО/мл		2/9 (22)	–	1/7 (14)	–	3/37 (8)	–
Протеїнурія		4/13 (31)	7/13 (54)	2/11 (18)	3 (30)	13/43 (30)	25 (56)
Середня ШКФ (М ± m), мл/хв		101,3 ± 9,8	89,1 ± 3,1	94,3 ± 1,8	92,2 ± 1,8	105,1 ± 2,2	103,8 ± 1,6

Примітки: СС — дифузна склеродермія, ССл — лімітована склеродермія, РА — ревматоїдний артрит, ДМ — дерматоміозит, ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів, СРП — С-реактивний протеїн, РФ — ревматоїдний фактор, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; $p < 0,05$ — для ШКФ на початку дослідження: група 2 × група 3; для ШКФ через 5 років (група 1 × група 2; група 1 × група 3); $p < 0,001$ — для ШКФ на початку дослідження (група 1 × група 2); вік (між трьома групами, за даними аналізу ANOVA).

Наприкінці терміну спостереження у початково гіпертензивних пацієнтів спостерігалось збільшення частоти виявлення протеїнурії та зниження ШКФ.

Обговорення

Середній вік пацієнтів у нашому реєстрі мало відрізнявся від поданого у реєстрах країн Європейського Союзу. Наші дані є порівнянними з даними реєстру EULAR і німецького реєстру; середній вік пацієнтів на початку захворювання в іспанському реєстрі був вищим. Спостерігалось відмінності у початкових клініко-лабораторних показниках: у нашому реєстрі в пацієнтів частіше діагностували дифузну форму на початку захворювання, частіше спостерігались прояви артриту та протеїнурії, ніж у пацієнтів в європейських реєстрах [9, 10, 17]. Такий феномен можна пояснити різним етнічним складом населення Східної та Західної Європи або більш ранньою діагностикою ССД у країнах Західної Європи.

У попередній роботі ми виявили відсутність асоціації між АГ і протеїнурією [18], що ставить під сумнів думку про суто нирковий генез АГ при ССД [19].

Вважається, що протеїнурія є як маркером ураження судин [20], так і класичним показником ураження клубочкового апарату нирок, у тому числі при ССД [21]. Проте, появу протеїнурії можна пояснити не тільки підвищеною клубочковою проникністю, а й підвищеною продукцією антитіл і гострофазових протеїнів при активному запальному процесі. Буручи до уваги вагомий і вірогідний вплив протеїнурії на смертність при ССД [22], можна припустити зв'язок між нею та ускладненнями ССД, що лідирують за причинами смерті — серцевими та легеневими ускладненнями [23, 24]. Завдяки рутинному призначенню інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при ССД вдається контролювати ураження нирок [23] та запобігати розвитку ренопаренхіматозної АГ.

Відсутність зв'язку між АГ і дифузною формою ССД у нашому дослідженні не суперечить результатам аналізу незалежних предикторів проявів захворювання у реєстрі EULAR — предиктором розвитку АГ, за їхніми даними, була відсутність антитіл до ДНК-топоізомерази I (Scl-70) [10]. Відомо, що Scl-70 асоційовані з дифузною формою ССД.

Із наведених вище даних можна висловитись про гетерогенний характер АГ при ССД. Істотний вплив збільшення віку на ризик розвитку АГ може частково свідчити на користь її есенціальної природи. Дебют ССД у старшому віці (понад 65 років) є предиктором гіршої виживаності [2, 25]. Асоціація з показниками запальної активності може вказувати на судинний механізм розвитку АГ (розвиток імунного запалення у стінках судин із подальшим розвитком фіброзу та збільшенням жорсткості судинної стінки) [26]. У продовження цієї думки — потребує вивчення роль тривалого застосування протиревматичних засобів, що, певною мірою, обумовлює обмеження наведеного нами дослідження.

Висновки

1. Факторами прогнозу розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на ССД встановлені: вік > 45 років, набряк кистей, пневмофіброз, підвищення показників активності запального процесу (ШОЕ, СРП, РФ) на початку захворювання.

2. Прогнозований ризик розвитку АГ при ССД протягом 5 років становив 20,3 %, та механізм її розвитку, ймовірно, має гетерогенний характер.
3. У пацієнтів, які мали АГ у дебюті ССД, у п'ятирічній перспективі очікується збільшення частоти виявлення протеїнурії та погіршення функції нирок (за показником ШКФ).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список литературы

1. Agca R. EULAR recommendations for cardiovascular di-sease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016.
2. Simeon-Aznar C.P. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis. Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death / Simeon-Aznar C.P., Fonollosa-Pla' V., Carles Tolosa-Vilella et al. // *Medicine.* — 2015. — Vol. 94, № 43. — P. 1-9.
3. Tyndal A.J. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database / Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 10. — P. 1809-1815.
4. Arts E.E. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis / Arts E.E., Popa C., den Broeder A.A. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74. — P. 668-674.
5. Gomez-Vaquero C. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis / Gómez-Vaquero C., Corrales A., Zacarias A. et al. // *Arthritis Res. Ther.* — 2013. — № 15. — R91.
6. Chung C.P. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / Chung C.P., Giles J.T., Petri M. et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2012. — № 41. — P. 535-544.
7. Protogerou A.D. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon / Protogerou A.D., Panagiotakos D.B., Zampeli E. et al. // *Arthritis. Res. Ther.* — 2013. — № 15. — R142.
8. Baghdadi L.R. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M. et al. // *PLoS ONE.* — 2015. — № 10. — e0117952.
9. Hunzelmann N. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement / Hunzelmann N., Genth E., Krieg T. et al. // *Rheumatology.* — 2008. — Vol. 47. — P. 1185-1192.
10. Walker U.A. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR cleroderma Trials And Research group database / Walker U.A., Tyndall A., Czirja'k L. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — № 66. — P. 754-763.
11. Masi A.T. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) / Masi A.T., Rodnan G.P., Medsger T.A. et al. // *Arthritis Rheum.* — 1980. — Vol. 23. — P. 581-590.
12. Van den Hoogen. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative / Van den Hoogen, Khanna D., Fransen J. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72. — P. 1747-55.
13. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із системною склеродермією (ССД)».
14. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах».
15. Наказ МОЗ України від 02.12.2004 № 593 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із нефротичним синдромом».
16. Hilde Tent. Performance of MDRD study and CKD-EPI equations for long-term follow-up of nondiabetic patients with chronic kidney disease / Hilde Tent, Femke Waanders, Jan A. Krikken et al. // *Nephrol. Dia. Transplant.* — 2011.
17. Simeon-Aznar C.P. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status / Simeon-Aznar C.P., Fonollosa-Pla' V., Carles Tolosa-Vilella et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 41, № 6. — P. 789-800.
18. Курята О.В. Ризик розвитку та особливості нефропатії у хворих на системну склеродермію / Курята О.В., Лисунець Т.К., Караванська І.Л., Семенов В.В. // *Український ревматологічний журнал.* — 2015. — № 3(61). — С. 17-23.
19. Яцишин Р.І. Клініко-патогенетична характеристика системної склеродермії та особливості її лікування: Автореф. дис... д-ра мед. Наук / Яцишин Роман Іванович; Івано-Франківська державна медична академія. — Івано-Франківськ, 2003. — 17 с.
20. Shanmugamand V.K. Renal Manifestations in Scleroderma: Evidence for Subclinical Renal Disease as a Marker of Vasculopathy / Shanmugamand V.K., Steen V.D. // *International Journal of Rheumatology.* — 2010.
21. Sirenko O. Clinical features and nephropathy risk in patients with systemic sclerosis (based on 5-year follow-up) / Sirenko O., Kuryata O., Semenov V., Lusynets T. // *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* — 2016. — Vol. 1. — P. 132.

22. Bryan C. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma / Bryan C., Knight C., Black C.M., Silman A.J. // *Arthritis & Rheumatism*. — 1999. — Vol. 42, № 12. — P. 2660-2665.
 23. Steen V.D. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002 / Steen V.D., Medsger T.A. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66. — P. 940-944.
 24. Elhai M. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Elhai M., Meune C., Avouac J., Kahan A., Allanore Y. // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — Vol. 51, № 6. — P. 1017-1026.
 25. Strickland G. Mortality in systemic sclerosis-a single centre study from the UK / Strickland G., Pauling J., Cavill C., Shaddick G., McHugh N. // *Clin. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 32, № 10. — P. 1533-1539.
 26. Müller-Ladner U. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis / Müller-Ladner U., Distler O., Ibbas-Manneschi L., Neumann E., Gay S. // *Autoimmunity*. — 2009. — Vol. 42, № 7. — P. 587-595.
-